SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 163° - Numero 112

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Sabato, 14 maggio 2022** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Prima,** *oltre alla* **Serie Generale**, *pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:*

1ª Serie speciale: *Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)*
2ª Serie speciale: *Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)*
3ª Serie speciale: *Regioni (pubblicata il sabato)*
4ª Serie speciale: *Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)*
5ª Serie speciale: *Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)*

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda,** "Foglio delle inserzioni", *è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato*

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in *Gazzetta Ufficiale,* le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustiziacert.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

Nel caso non si disponga ancora di PEC, e fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustizia.it

SOMMARIO

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

Agenzia italiana del farmaco

DECRETI PRESIDENZIALI

DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 14 marzo 2022.

Adozione del Piano nazionale per la gestione delle emergenze radiologiche e nucleari previsto dal comma 2 dell'art. 182 del decreto legislativo 31 luglio 2020, n. 101.

IL PRESIDENTE
DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Vista la legge 23 agosto 1988, n. 400, concernente la disciplina dell'attività di Governo e ordinamento della Presidenza del Consiglio dei ministri;

Visto il decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 303, concernente l'ordinamento della Presidenza del Consiglio dei ministri, a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59;

Visto il decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, recante il «Conferimento di funzioni e compiti amministrativi dello Stato alle regioni ed agli enti locali, in attuazione del capo I della legge 15 marzo 1997, n. 59», in particolare l'art. 29, lettera *i)*, con cui sono conservate allo Stato le funzioni amministrative concernenti «gli impianti nucleari, le sorgenti di radiazioni ionizzanti, i rifiuti radioattivi, le materie fissili o radioattive, compreso il relativo trasporto, nonché gli adempimenti di protezione in materia, ai sensi della normativa vigente»;

Visto il decreto legislativo 31 luglio 2020, n. 101, recante «Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'art. 20, comma 1, lettera *a)*, della legge 4 ottobre 2019, n. 117», ed in particolare l'art. 182;

Visto il decreto legislativo 2 gennaio 2018, n. 1, recante «Codice della protezione civile»;

Vista la decisione del Consiglio europeo del 14 dicembre 1987 concernente, le modalità comunitarie di uno scambio rapido d'informazioni in caso di emergenza radioattiva (87/600/EURATOM);

Vista la direttiva del Presidente del Consiglio dei ministri del 3 dicembre 2008 concernente «Indirizzi operativi per la gestione delle emergenze»;

Vista la direttiva del Presidente del Consiglio dei ministri del 24 giugno 2016 concernente «Individuazione della Centrale remota operazioni soccorso sanitario per il coordinamento dei soccorsi sanitari urgenti nonché dei referenti sanitari regionali in caso di emergenza nazionale»;

Vista la direttiva del Presidente del Consiglio dei ministri del 30 aprile 2021 concernente «Indirizzi per la predisposizione dei piani di protezione civile ai diversi livelli territoriali»;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 3 dicembre 2008 concernente «Organizzazione e funzionamento di sistema presso la Sala situazioni Italia del Dipartimento della protezione civile»;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 19 marzo 2010 concernente «Piano nazionale delle misure protettive contro le emergenze radiologiche»;

Ravvisata la necessità di procedere alla revisione del citato Piano nazionale di cui al menzionato decreto del 19 marzo 2010;

Visto il decreto del Capo del Dipartimento della protezione civile rep. n. 2395 dell'11 luglio del 2019 con il quale è stato costituito il «Gruppo di lavoro per la revisione del Piano nazionale delle misure protettive contro le emergenze radiologiche»;

Visto il decreto del Capo del Dipartimento della protezione civile rep. n. 2910 dell'11 ottobre 2021, con il quale sono stati, da ultimo, prorogati al 10 dicembre 2021 i termini di validità delle attività del citato gruppo di lavoro;

Ravvisata la necessità di individuare e disciplinare le misure necessarie a fronteggiare le conseguenze di incidenti in impianti nucleari di potenza ubicati «oltre frontiera», ossia impianti prossimi al confine nazionale, in Europa e in paesi extraeuropei, tali da richiedere azioni d'intervento a livello nazionale che non rientrino tra i presupposti per l'attivazione delle misure di difesa civile, di competenza del Ministero dell'interno;

Considerata, altresì, l'esigenza di definire procedure per la gestione del flusso di informazioni tra i diversi soggetti coinvolti, l'attivazione e il coordinamento delle principali componenti del Servizio nazionale della protezione civile, e definire altresì il modello organizzativo per la gestione dell'emergenza, con l'individuazione degli interventi prioritari da disporre, a livello nazionale, ai fini della massima riduzione degli effetti indotti sulla popolazione e sull'ambiente;

Acquisito il parere dell'Ispettorato nazionale per la sicurezza nucleare e la radioprotezione (ISIN) con nota dell'11 marzo 2022;

Acquisito, altresì, il parere della Conferenza unificata nella seduta del 10 marzo 2022;

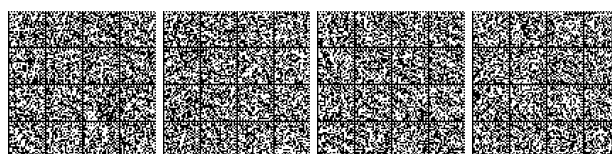
Sentiti il Ministero dell'interno e il Ministero della salute;

Su proposta del Capo del Dipartimento della protezione civile;

Decreta:

Art. 1.

Adozione del Piano nazionale per la gestione delle emergenze radiologiche e nucleari

1. È adottato il Piano nazionale per la gestione delle emergenze radiologiche e nucleari di cui al comma 2, dell'art. 182 del decreto legislativo 31 luglio 2020, n. 101, in allegato A al presente decreto, che ne costituisce parte integrante e sostanziale.

2. Per le Province autonome di Trento e Bolzano restano ferme le competenze loro affidate dai relativi statuti e dalle relative norme di attuazione, ai sensi dei quali provvedono alle finalità del presente decreto.

Art. 2.

Oneri

1. Dal presente decreto non derivano nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Art. 3.

Abrogazioni

1. Il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 19 marzo 2010 è abrogato.

Il presente decreto sarà trasmesso agli organi di controllo per la registrazione e sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 14 marzo 2022

Il Presidente
del Consiglio dei ministri
DRAGHI

Registrato alla Corte dei conti il 26 aprile 2022
Ufficio di controllo sugli atti della Presidenza del Consiglio, del Ministero della giustizia e del Ministero degli affari esteri, n. 1035

22A02875

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA DIFESA

DECRETO 7 aprile 2022.

Fondo per gli assetti ad alta e altissima prontezza operativa.

IL MINISTRO DELLA DIFESA

Vista la legge 31 dicembre 2009, n. 196, recante «Legge di contabilità e finanza pubblica» e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto l'art. 620-*bis* del decreto legislativo 15 marzo 2010, n. 66, recante «Codice dell'ordinamento militare», introdotto dall'art. 1, comma 388, della legge 30 dicembre 2021, n. 234, «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024», che prevede l'istituzione di un apposito fondo per finanziare l'approntamento e l'impiego degli assetti ad alta e altissima prontezza operativa, al fine di assicurare il rispetto degli impegni assunti dall'Italia connessi al mantenimento della pace e della sicurezza internazionali;

Considerati la normativa nazionale, il diritto internazionale, gli impegni assunti nei diversi consessi in cui l'Italia è rappresentata (ONU, UE, NATO), da cui discende la necessità di disporre di uno strumento militare che sia in grado di proteggere gli interessi nazionali e contribuire al mantenimento del quadro di sicurezza internazionale, attraverso l'impiego di assetti ad alta ed altissima prontezza operativa;

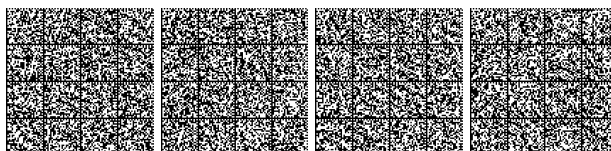
Tenuto conto del «Documento di pianificazione di lungo termine dello Strumento militare» che, per l'assolvimento delle missioni militari discendenti dai macro-scenari «*ALPHA*» (sicurezza degli spazi nazionali) e «*BRAVO*» (partecipazione ad Operazioni di coalizione di «reazione immediata»), richiede la disponibilità permanente di Forze ad alta ed altissima prontezza operativa, valutate e certificate secondo *standard* predefiniti;

Tenuto conto che la generazione e l'approntamento degli assetti ad alta e altissima prontezza operativa si basano su un'attività ciclica che prevede un periodo di approntamento ed un periodo di prontezza operativa (fase di «*stand-by*») e che gli stessi saranno in grado di fornire una risposta rapida e flessibile a eventuali scenari di crisi, non solo per specifiche esigenze nazionali e a supporto dell'Alleanza Atlantica, ma anche per alimentare il bacino degli assetti facenti parte dello *European Battle Group* (EUBG);

Valutati gli impegni nazionali e internazionali delle unità della Difesa inserite nel bacino degli assetti ad alta e altissima prontezza;

Considerata la necessità di definire le diverse finalità d'impiego delle risorse, annualmente disponibili, di cui allo stato di previsione della spesa del Dicastero della difesa per il «Fondo per gli assetti ad alta e altissima prontezza operativa»;

Acquisita l'intesa con il Ministro dell'economia e delle finanze in data 5 aprile 2022 sulla ripartizione tra le diverse finalità d'impiego delle risorse attestate sul fondo, così come previsto dall'art. 620-*bis* del decreto legislativo 15 marzo 2010, n. 66, recante «Codice dell'ordinamento militare»;

Visto l'art. 3 della legge 14 gennaio 1994, n. 20, recante «Disposizioni in materia di giurisdizione e controllo della Corte dei conti»;

Decreta:

Art. 1.

Fondo per gli assetti ad alta e altissima prontezza operativa

1. La dotazione del fondo di cui all'art. 620-*bis* del decreto legislativo 15 marzo 2010, n. 66, recante «Codice dell'ordinamento militare», introdotto dall'art. 1, comma 388, della legge 30 dicembre 2021, n. 234, «Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024» è finalizzata a consentire di far fronte agli oneri di approntamento, addestramento, impiego e mantenimento del livello di prontezza delle unità operative.

Art. 2.

Finalità d'impiego

1. Al fine di addestrare, approntare e mantenere gli *standard* operativi previsti per le unità inserite nel bacino delle Forze ad alta ed altissima prontezza operativa, le risorse disponibili sono impiegate per le seguenti finalità:

a. acquisto e manutenzione mezzi, equipaggiamenti, materiali e similari;

b. carbolubrificanti;

c. sostegno logistico e spese per campi e manovre;

d. spese per missioni ordinarie in territorio nazionale ed estero.

Art. 3.

Ripartizione del fondo

1. La ripartizione del fondo tra le finalità d'impiego individuate dal precedente art. 2 viene riportata nell'allegato «A» che costituisce parte integrante del presente decreto. Le occorrenti variazioni di bilancio al «Fondo per gli assetti ad alta e altissima prontezza operativa», iscritto sul capitolo n. 1420 art. 1 dello stato di previsione del Ministero della difesa, saranno apportate con successivo decreto.

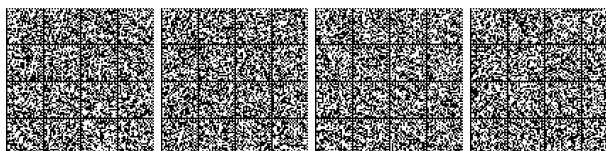
Roma, 7 aprile 2022

Il Ministro: GUERINI

Registrato alla Corte dei conti il 4 maggio 2022
Ufficio di controllo sugli atti del Ministero dell'interno e del Ministero della difesa, n. 984

ALLEGATO *A*

Finalità/Aree di spesa	**Importo**		
	2022	**2023**	**2024**
acquisto e manutenzione mezzi, equipaggiamenti, materiali e similari	370.000,00	740.000,00	740.000,00
carbolubrificanti	780.000,00	1.560.000,00	1.560.000,00
sostegno logistico e spese per campi e manovre	1.350.000,00	2.700.000,00	2.700.000,00
spese per missioni ordinarie in territorio nazionale ed estero	500.000,00	1.000.000,00	1.000.000,00
TOTALE	**3.000.000,00**	**6.000.000,00**	**6.000.000,00**

22A02866

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO

DECRETO 18 marzo 2022.

Modifiche al decreto 26 febbraio 2021, recante le modalità e le procedure per la concessione di agevolazioni volte a sostenere il piano di sviluppo delle imprese localizzate nel territorio del cratere sismico aquilano che, attraverso la valorizzazione del patrimonio naturale, storico e culturale, contribuiscono a rafforzare l'attrattività e l'offerta turistica post emergenza epidemiologica COVID-19.

IL MINISTRO
DELLO SVILUPPO ECONOMICO

Vista la delibera CIPE n. 135 del 21 dicembre 2012, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 63 del 15 marzo 2013, come modificata dalla deliberazione assunta dal Comitato nella seduta del 19 luglio 2013, che, nell'ambito degli interventi per la ricostruzione nella Regione Abruzzo *post*-sisma dell'aprile 2009, ha destinato 100 milioni di euro, a valere sulle risorse del Fondo per lo sviluppo e la coesione, al sostegno delle attività produttive e della ricerca nel territorio del cratere sismico aquilano;

Visto il decreto del Ministro dello sviluppo economico 14 ottobre 2015, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 281 del 2 dicembre 2015, come modificato dal decreto del Ministro dello sviluppo economico 3 marzo 2016, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 88 del 15 aprile 2016, che, nell'ambito degli interventi a sostegno delle attività produttive e della ricerca nel territorio del cratere sismico aquilano di cui alla delibera CIPE n. 135 del 21 dicembre 2012 e ai decreti del Ministro per la coesione territoriale 8 aprile 2013 e 13 febbraio 2014, disciplina la concessione ed erogazione di agevolazioni per la realizzazione di attività imprenditoriali volte al rafforzamento dell'attrattività e dell'offerta turistica, articolate in due misure di cui la prima, denominata «Misura I», relativa al sostegno di programmi di investimento finalizzati a potenziare l'offerta turistica;

Vista la delibera CIPE n. 70 del 26 novembre 2020, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 22 del 28 gennaio 2021, che approva il nuovo intervento denominato «Agevolazioni a favore delle imprese danneggiate dal COVID-19», a titolarità del Ministero dello sviluppo economico, assegnando per l'attuazione dello stesso l'importo complessivo pari a euro 6.500.000,00;

Visto il decreto del Ministro dello sviluppo economico 26 febbraio 2021, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 123 del 25 maggio 2021, che in attuazione della delibera CIPE n. 70 del 2020, disciplina, le modalità e le procedure per la concessione ed erogazione di agevolazioni volte a sostenere il piano di sviluppo delle imprese localizzate sul territorio del cratere sismico aquilano per il rafforzamento, attraverso la valorizzazione del patrimonio naturale, storico e culturale, dell'attrattività e dell'offerta turistica *post* emergenza epidemiologica da COVID-19;

Visto, in particolare, l'art. 5, comma 1, del decreto 26 febbraio 2021 che individua quali soggetti beneficiari delle agevolazioni le PMI, costituite ed attive alla data del 1° gennaio 2020 nelle forme di ditta individuale, di società di persone, di società di capitali, di cooperative, di consorzi, di associazioni di imprese, che alla data di presentazione della domanda di agevolazione svolgono regolarmente un'attività economica principale rientrante tra quelle indicate nell'elenco di cui all'allegato 1, nonché le associazioni culturali e le start up innovative, che siano in possesso dei requisiti specificamente previsti dal medesimo art. 5;

Ritenuto opportuno, al fine di assicurare il più ampio sostegno alla ripresa delle attività economico-produttive del cratere sismico aquilano, estendere le predette agevolazioni anche alle associazioni sportive dilettantistiche, alle società sportive e alle associazioni culturali che svolgono, anche in via accessoria, un'attività economica tra quelle indicate come ammissibili dal decreto 26 febbraio 2021;

Ritenuto, a tal fine, di dover integrare l'elenco delle attività economiche ammissibili, riportato nell'allegato 1 al decreto ministeriale 26 febbraio 2021, per comprendere anche le attività di club sportivi (codice ATECO 93.12.00), gestione di impianti sportivi e piscine (Codici ATECO 93.11.20, 93.11.30), gestione di palestre (codice ATECO 93.13.00), in considerazione della rispondenza delle stesse con l'ambito e le finalità della misura di sostegno prevista dal decreto ministeriale 26 febbraio 2021;

Decreta:

Art. 1.

1. Al decreto del Ministro dello sviluppo economico 26 febbraio 2021, richiamato in premessa, sono apportate le seguenti modifiche e integrazioni:

a) all'art. 5, il comma 1 è sostituito dal seguente: «Possono essere ammesse alle agevolazioni di cui al presente decreto le PMI, costituite ed attive alla data del 1° gennaio 2020 nelle forme di ditta individuale, di società di persone, di società di capitali, di cooperative, di consorzi, di associazioni di imprese, e le start up innovative, che alla data di presentazione della domanda di agevolazione svolgono regolarmente un'attività economica principale rientrante tra quelle indicate nell'elenco di cui all'allegato 1 al presente decreto, nonché le associazioni sportive dilettantistiche, le società sportive e le associazioni culturali che alla medesima data svolgono, anche in via accessoria, un'attività economica tra quelle indicate come ammissibili nel predetto elenco, che siano in possesso dei seguenti requisiti»;

b) all'art. 5, comma 1, lettera *a)* sono aggiunte in fine le seguenti parole «ovvero essere iscritte nel Repertorio economico amministrativo ed essere titolari, nei casi applicabili, di partita IVA»;

c) Alla tabella riportata nell'allegato 1 al decreto ministeriale 26 febbraio 2021 sono aggiunti in fine, i seguenti codici ATECO: 93.11.20 «Gestione di piscine», 93.11.30 «Gestione di impianti sportivi polivalenti», 93.12.00 «Attività di club sportivi» e 93.13.00 «Gestione di palestre».

Il presente decreto sarà trasmesso ai competenti organi di controllo e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 18 marzo 2022

Il Ministro: GIORGETTI

Registrato alla Corte dei conti il 4 maggio 2022
Ufficio di controllo sugli atti del Ministero dello sviluppo economico, del Ministero delle politiche agricole, alimentari e forestali e del turismo, n. 368

22A02874

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 3 maggio 2022.

Classificazione ai sensi dell'art. 12, comma 5, del medicinale per uso umano a base di vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (20-valente, adsorbito) denominato «Apexxnar». (Determina n. 57/2022).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto legislativo 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13, dell'art. 48 sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012 recante: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/1992, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina del direttore generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio procedure centralizzate, di durata triennale;

Vista la determina STDG n. 973 del 18 agosto 2021 di conferimento alla dott.ssa Adriana Ammassari della delega, ai sensi dell'art. 16, comma 1, lettera *d)* del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera *e)* del decreto ministeriale n. 245/2004 citati, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 per il periodo di durata dell'incarico conferitole ai sensi della determina n. 960/2021;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 31 marzo 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2022 al 28 febbraio 2022 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA in data 1°, 4 e 5 aprile 2022;

Determina:

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

APEXXNAR,

descritte in dettaglio nell'allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 3 maggio 2022

Il dirigente: AMMASSARI

———

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco di nuova registrazione:

APEXXNAR;

codice ATC - principio attivo: J07AL02 vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (20-valente, adsorbito);

titolare: Pfizer Europe MA EEIG;

cod. procedura: EMEA/H/C/005451/0000;

GUUE: 31 marzo 2022.

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche.

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologie invasive e polmoniti causate dallo *streptococcus pneumoniae* negli adulti di età pari o superiore a diciotto anni.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro specifici sierotipi di pneumococco.

«Apexxnar» deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Modo di somministrazione.

Solo per uso intramuscolare.

Deve essere somministrata una dose (0,5 ml) di «Apexxnar» per via intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide, facendo attenzione ad evitare l'iniezione all'interno o in prossimità di nervi e vasi sanguigni.

Per le istruzioni sulla manipolazione del vaccino prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1612/001 - A.I.C. n. 049965015/E in base 32: 1HNTYR - 0,5 ml - sospensione iniettabile - uso intramuscolare - siringa preriempita (vetro) 0,5 ml - 1 siringa preriempita;

EU/1/21/1612/002 - A.I.C. n. 049965027/E in base 32: 1HNTZ3 - 0,5 ml - sospensione iniettabile - uso intramuscolare - siringa preriempita (vetro) 0,5 ml - 1 siringa preriempita con ago separato;

EU/1/21/1612/003 - A.I.C. n. 049965039/E in base 32: 1HNTZH - 0,5 ml - sospensione iniettabile - uso intramuscolare - siringa preriempita (vetro) 0,5 ml - 10 siringhe preriempite;

EU/1/21/1612/004 - A.I.C. n. 049965041/E in base 32: 1HNTZK - 0,5 ml - sospensione iniettabile - uso intramuscolare - siringa preriempita (vetro) 0,5 ml - 10 siringhe preriempite con 10 aghi separati;

EU/1/21/1612/005 - A.I.C. n. 049965054/E in base 32: 1HNTZY - 0,5 ml - sospensione iniettabile - uso intramuscolare - siringa preriempita (vetro) 0,5 ml - 50 (5 × 10) siringhe preriempite (confezione multipla);

EU/1/21/1612/006 - A.I.C. n. 049965066/E in base 32: 1HNU0B - 0,5 ml - sospensione iniettabile - uso intramuscolare - siringa preriem-

pita (vetro) 0,5 ml - 50 (5 × 10) siringhe preriempite con 50 (5×10) aghi separati (confezione multipla).

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR): i requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della direttiva n. 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito *web* dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti misure:

Descrizione	Tempistica
1. Al fine di indagare ulteriormente sull'efficacia a lungo termine di «Apexxnar» per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della polmonite causata da streptococcus pneumoniae, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati dello studio statunitense B7471015 di fase 4 caso-controllo che utilizza un disegno con soggetti sieronegativi per valutare l'efficacia di «Apexxnar» contro la polmonite acquisita in comunità confermata radiologicamente negli adulti ≥ 65 anni di età indotta dai sierotipi del vaccino.	CSR entro 31 dicembre 2027
2. Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di «Apexxnar» per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della polmonite causata da streptococcus pneumoniae, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale di fase 4, basato sull'evidenza clinica raccolta durante la commerializzazione in Europa secondo un protocollo concordato, per valutare l'efficacia di «Apexxnar» contro la polmonite acquisita in comunità indotta dai sierotipi del vaccino.	CSR entro 31 dicembre 2030
3. Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di «Apexxnar» per l'immunizzazione attiva per la prevenzione delle malattie invasive causate da streptococcus pneumoniae, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio osservazionale di fase 4, basato sull'evidenza clinica raccolta durante la commerializzazione in Europa secondo un protocollo concordato per valutare l'efficacia di «Apexxnar» contro la malattia pneumococcica invasiva indotta dai sierotipi del vaccino	CSR entro 31 dicembre 2030

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

22A02832

DETERMINA 3 maggio 2022.

Classificazione ai sensi dell'art. 12, comma 5, del medicinale per uso umano a base di sapropterina «Sapropterina Dipharma». (Determina n. 64/2022).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13, dell'art. 48, sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012, recante: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del

regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina del direttore generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio procedure centralizzate, di durata triennale;

Vista la determina STDG n. 973 del 18 agosto 2021 di conferimento alla dott.ssa Adriana Ammassari della delega, ai sensi dell'art. 16, comma 1, lettera *d)* del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera *e)* del decreto ministeriale n. 245/2004 citati, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 per il periodo di durata dell'incarico conferitole ai sensi della determina n. 960/2021;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 31 marzo 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2022 al 28 febbraio 2022 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA in data 1, 4 e 5 aprile 2022;

Determina:

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano generico di nuova autorizzazione, corredate di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

SAPROPTERINA DIPHARMA

descritte in dettaglio nell'allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/equivalente/biosimilare è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Per i medicinali di cui al comma 3, dell'art. 12, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 3 maggio 2022

Il dirigente: AMMASSARI

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5, della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Generico di nuova registrazione

SAPROPTERINA DIPHARMA

codice ATC - principio attivo: A16AX07 Sapropterina;

titolare: DIPHARMA B.V.;

cod. procedura EMEA/H/C/005646/0000;

GUUE 31 marzo 2022

Indicazioni terapeutiche

Confezioni da 001 a 002

«Sapropterina Dipharma» è indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilchetonuria (PKU), che hanno mostrato di rispondere a tale trattamento (vedere paragrafo 4.2).

«Sapropterina Dipharma» è anche indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età con carenza di tetraidrobiopterina (BH4), che hanno mostrato di rispondere al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Confezioni da 003 a 004

«Sapropterina Dipharma» è indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età affetti da fenilchetonuria (PKU), che hanno mostrato di rispondere a tale trattamento (vedere paragrafo 4.2).

«Sapropterina Dipharma» è anche indicato per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in soggetti adulti e pazienti pediatrici di qualsiasi età con carenza di tetraidrobiopterina (BH4), che hanno mostrato di rispondere al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Modo di somministrazione

Confezioni da 001 a 002

Il trattamento con sapropterina dicloridrato deve iniziare ed essere condotto sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nel trattamento della PKU e della carenza di BH4.

Allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilancio nutrizionale è necessario un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con questo medicinale.

Essendo l'HPA, sia causata da PKU che da carenza di BH4, una condizione cronica, una volta dimostrata la risposta al trattamento, l'utilizzo di «Sapropterina Dipharma» è inteso a lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

Uso orale, dopo dissoluzione

Le compresse di «Sapropterina Dipharma» devono essere assunte in corrispondenza dei pasti, per aumentarne l'assorbimento.

Per i pazienti affetti da PKU, «Sapropterina Dipharma» deve essere somministrato come dose singola giornaliera ogni giorno alla stessa ora, preferibilmente al mattino.

Per i pazienti affetti da carenza di BH4, dividere la dose giornaliera totale in 2 o 3 somministrazioni, distribuite nell'arco della giornata.

Il numero prescritto di compresse deve essere sciolto in un bicchiere o in una tazza di acqua e agitato fino alla dissoluzione. Possono essere necessari alcuni minuti perché le compresse si sciolgano. Le compresse possono essere schiacciate per dissolverle più velocemente. Possono essere visibili alcune piccole particelle all'interno della soluzione ma esse non influiranno sull'efficacia del medicinale. La soluzione deve essere assunta per via orale entro 15 - 20 minuti dalla sua preparazione.

Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

Il numero prescritto di compresse deve essere disciolto in un bicchiere o in una tazza con 120-240 ml di acqua e mescolato fino alla dissoluzione.

Bambini con peso corporeo fino a 20 kg

I dispositivi di misurazione necessari per la somministrazione nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg (cioè bicchiere dosatore con tacche corrispondenti a 20, 40, 60, 80 ml; siringhe per somministrazione orale da 10 mL e 20 ml con tacche da 1 *ml)* non sono inclusi nella confezione di «Sapropterina Dipharma». Questi dispositivi vengono forniti ai centri pediatrici specializzati in disturbi congeniti del metabolismo, che provvederanno a distribuirli alle persone che assistono i pazienti.

A seconda della dose (in mg/kg/die), sciogliere il numero appropriato di compresse nel volume d'acqua riportato nelle Tabelle 1-4; il volume di soluzione da somministrare è calcolato in base alla dose giornaliera totale prescritta. Il numero prescritto di compresse per una dose da 2, 5, 10 e 20 mg/kg/die deve essere trasferito in un bicchiere graduato (con tacche appropriate corrispondenti a 20, 40, 60 e 80 *ml)* insieme alla quantità d'acqua indicata nelle Tabelle 1-4 e mescolato fino alla dissoluzione.

Se deve essere somministrata solo una parte di questa soluzione, utilizzare una siringa per somministrazione orale per prelevare il volume di soluzione da somministrare. La soluzione può quindi essere trasferita in un altro bicchiere per la somministrazione del medicinale. Nei bambini piccoli è possibile utilizzare una siringa per somministrazione orale. Per la somministrazione di volumi ≤10 ml deve essere utilizzata una siringa per somministrazione orale da 10 ml e per la somministrazione di volumi >10 ml una siringa per somministrazione orale da 20 ml.

Tabella 1: tabella per la somministrazione di 2 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Peso (kg)	Dose totale (mg/die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

Tabella 2: tabella per la somministrazione di 5 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Peso (kg)	Dose totale (mg/die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36

19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

Tabella 3: tabella per la somministrazione di 10 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Peso (kg)	Dose totale (mg/die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

Tabella 4: tabella per la somministrazione di 20 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Peso (kg)	Dose totale (mg/die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 20 minuti.

Per la pulizia, rimuovere lo stantuffo dal corpo della siringa per somministrazione orale. Lavare con acqua calda entrambi i componenti della siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore e lasciarli asciugare all'aria. Quando la siringa per somministrazione orale è asciutta, inserire nuovamente lo stantuffo nel corpo della siringa. Conservare la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore per un successivo utilizzo.

Confezioni da 003 a 004

Il trattamento con sapropterina dicloridrato deve iniziare ed essere condotto sotto la supervisione di un medico che abbia esperienza nel trattamento della PKU e della carenza di BH4.

Allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilancio nutrizionale è necessario un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con questo medicinale.

Essendo l'HPA, sia causata da PKU che da carenza di BH4, una condizione cronica, una volta dimostrata la risposta al trattamento, l'utilizzo di «Sapropterina Dipharma» è inteso a lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

Uso orale, dopo dissoluzione

«Sapropterina Dipharma» deve essere assunto in corrispondenza dei pasti, per aumentarne l'assorbimento.

Per i pazienti affetti da PKU, «Sapropterina Dipharma» deve essere somministrato come dose singola giornaliera ogni giorno alla stessa ora preferibilmente al mattino.

Per i pazienti affetti da carenza di BH4, dividere la dose giornaliera totale in 2 o 3 somministrazioni, distribuite nell'arco della giornata.

La soluzione deve essere consumata entro trenta minuti dalla dissoluzione iniziale. La soluzione inutilizzata deve essere smaltita dopo la somministrazione.

Pazienti con peso corporeo superiore a 20 kg

Il contenuto della/e bustina/e deve essere versato in 120-240 ml di acqua e mescolato fino alla dissoluzione.

Bambini con peso corporeo fino a 20 kg (utilizzare solo bustine di polvere da 100 mg)

I dispositivi di misurazione necessari per la somministrazione nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg (cioè bicchiere dosatore con tacche corrispondenti a 20, 40, 60, 80 ml; siringhe per somministrazione orale da 10 ml e 20 ml con tacche da 1 *ml)* non sono inclusi nella confezione di «Sapropterina Dipharma». Questi dispositivi vengono forniti ai centri pediatrici specializzati in disturbi congeniti del metabolismo, che provvederanno a distribuirli alle persone che assistono i pazienti.

Sciogliere il contenuto del numero appropriato di bustine da 100 mg nel volume d'acqua riportato nelle Tabelle 1-4 in base alla dose giornaliera totale prescritta.

Se deve essere somministrata solo una parte di questa soluzione, utilizzare una siringa per somministrazione orale per prelevare il volume di soluzione da somministrare. La soluzione può quindi essere trasferita in un altro bicchiere per la somministrazione del medicinale. Nei bambini piccoli è possibile utilizzare una siringa per somministrazione orale. Per la somministrazione di volumi ≤ 10 ml deve essere utilizzata una siringa per somministrazione orale da 10 ml e per la somministrazione di volumi > 10 ml una siringa per somministrazione orale da 20 ml.

Tabella 5: tabella per la somministrazione di 2 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Peso (kg)	Dose totale (mg/ die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 30 minuti.

Tabella 6: tabella per la somministrazione di 5 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Peso (kg)	Dose totale (mg/ die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 30 minuti.

Tabella 7: tabella per la somministrazione di 10 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Peso (kg)	Dose totale (mg/ die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 30 minuti.

Tabella 8: tabella per la somministrazione di 20 mg/kg al giorno nei bambini con peso corporeo fino a 20 kg

Peso (kg)	Dose totale (mg/ die)	Numero di compresse da sciogliere (solo per la formulazione da 100 mg)	Volume di dissoluzione (ml)	Volume di soluzione da somministrare (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48

13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Riflette il volume per dose giornaliera totale.

Smaltire la soluzione inutilizzata ottenuta dalla dissoluzione delle compresse entro 30 minuti.

Per la pulizia, rimuovere lo stantuffo dal corpo della siringa per somministrazione orale. Lavare con acqua calda entrambi i componenti della siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore e lasciarli asciugare all'aria. Quando la siringa per somministrazione orale è asciutta, inserire nuovamente lo stantuffo nel corpo della siringa. Conservare la siringa per somministrazione orale e il bicchiere dosatore per un successivo utilizzo.

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1620/001 - A.I.C.: 049972019 /E - In base 32: 1HP0TM - 100 mg - compressa solubile - uso orale - flacone (HDPE) - 30 compresse;

EU/1/21/1620/002 - A.I.C.: 049972021 /E - In base 32: 1HP0TP - 100 mg - compressa solubile - uso orale - flacone (HDPE) - 120 compresse;

EU/1/21/1620/003 - A.I.C.: 049972033 /E - In base 32: 1HP0U1 - 100 mg - polvere per soluzione orale - uso orale - bustina (PET/Alu/PE) - 30 bustine;

EU/1/21/1620/004 - A.I.C.: 049972045 /E - In base 32: 1HP0UF - 500 mg - polvere per soluzione orale - uso orale - bustina (PET/Alu/PE) - 30 bustine.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di riferimento indicati dalle regioni per la cura delle malattie rare (RRL).

22A02844

DETERMINA 3 maggio 2022.

Classificazione ai sensi dell'art. 12, comma 5, del medicinale per uso umano a base di tepotinib «Tepmetko». (Determina n. 66/2022).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012 recante: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina del direttore generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio procedure centralizzate, di durata triennale;

Vista la determina STDG n. 973 del 18 agosto 2021 di conferimento alla dott.ssa Adriana Ammassari della delega, ai sensi dell'art. 16, comma 1, lettera *d)*, del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera *e)*, del decreto ministeriale n. 245/2004 citati, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 per il periodo di durata dell'incarico conferitole ai sensi della determina n. 960/2021;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 31 marzo 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2022 al 28 febbraio 2022 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA in data 1, 4 e 5 aprile 2022;

Determina:

La confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

TEPMETKO

descritta in dettaglio nell'allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3, dell'art. 12, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 3 maggio 2022

Il dirigente: AMMASSARI

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5, della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

TEPMETKO.

Codice ATC - Principio attivo: L01EX21 Tepotinib.

Titolare: Merck Europe B.V.

Cod. procedura EMEA/H/C/005524/0000.

GUUE 31 marzo 2022.

— Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche.

«Tepmetko» in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche associate a *skipping* dell'esone 14 (METex14) del fattore di transizione mesenchimale-epiteliale, che richiede terapia sistemica dopo precedente trattamento con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino.

Modo di somministrazione.

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di terapie antitumorali.

Prima di iniziare il trattamento con «Tepmetko», è necessario confermare la presenza di alterazioni associate a *skipping* di METex14 mediante un metodo di analisi validato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

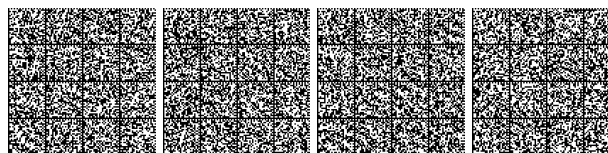
«Tepmetko» è per uso orale. Le compresse (o la compressa) devono essere somministrate con cibo e devono essere deglutite intere per assicurare la somministrazione della dose completa.

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1596/001 A.I.C.: 049967019 /E in base 32: 1HNVXC - 225 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (al/pvc-pe-pvdc-pe-pvc) - 60 compresse.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro sei mesi successivi all'autorizzazione.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-oncologo (RNRL).

22A02845

DETERMINA 3 maggio 2022.

Classificazione ai sensi dell'art. 12, comma 5, del medicinale per uso umano a base di sitagliptin/metformina cloridrato «Sitagliptin/Metformina Cloridrato Mylan». (Determina n. 65/2022).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012 recante: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, Serie generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina del direttore generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio procedure centralizzate, di durata triennale;

Vista la determina STDG n. 973 del 18 agosto 2021 di conferimento alla dott.ssa Adriana Ammassari della delega, ai sensi dell'art. 16, comma 1, lettera *d)* del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera *e)* del decreto ministeriale n. 245/2004 citati, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 per il periodo di durata dell'incarico conferitole ai sensi della determina n. 960/2021.

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 31 marzo 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° febbraio 2022 al 28 febbraio 2022 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA in data 1, 4 e 5 aprile 2022;

Determina:

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano generico di nuova autorizzazione, corredate di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

SITAGLIPTIN/METFORMINA CLORIDRATO MYLAN

descritte in dettaglio nell'allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/equivalente/biosimilare è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 3 maggio 2022

Il dirigente: AMMASSARI

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Generico di nuova registrazione: SITAGLIPTIN/METFORMINA CLORIDRATO MYLAN.

Codice ATC - Principio attivo: A10BD07 Sitagliptin/metformina cloridrato.

Titolare: Mylan Ireland Limited.

Cod. procedura EMEA/H/C/005678/0000.

GUUE 31 marzo 2022.

Indicazioni terapeutiche.

Per i pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2:

«Sitagliptin/Metformina cloridrato Mylan» è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina.

«Sitagliptin/Metformina cloridrato Mylan» è indicato in associazione con una sulfonilurea (triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e una sulfonilurea.

«Sitagliptin/Metformina cloridrato Mylan» è indicato come triplice terapia di associazione con un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPARγ) (per es., un tiazolidinedione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con la loro dose massima tollerata di metformina e di un agonista PPARγ.

«Sitagliptin/Metformina cloridrato Mylan» è anche indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti quando una dose stabile di insulina e metformina da sola non forniscono un adeguato controllo glicemico.

Modo di somministrazione.

Uso orale.

«Sitagliptin/Metformina cloridrato Mylan» deve essere assunto due volte al giorno con i pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate all'uso di metformina.

Confezioni autorizzate:

EU/1/21/1619/001 A.I.C.: 049969013 /E in base 32: 1HNXVP - 50 mg / 850 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 14 compresse;

EU/1/21/1619/002 A.I.C.: 049969025 /E in base 32: 1HNXW1 - 50 mg / 850 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 56 compresse;

EU/1/21/1619/003 A.I.C.: 049969037 /E in base 32: 1HNXWF - 50 mg / 850 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 196 compresse;

EU/1/21/1619/004 A.I.C.: 049969049 /E in base 32: 1HNXWT - 50 mg / 850 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 14 × 1 compresse (dose unitaria);

EU/1/21/1619/005 A.I.C.: 049969052 /E in base 32: 1HNXWW - 50 mg / 850 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 56 × 1 compresse (dose unitaria);

EU/1/21/1619/006 A.I.C.: 049969064 /E in base 32: 1HNXX8 - 50 mg / 850 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 60 × 1 compresse (dose unitaria);

EU/1/21/1619/007 A.I.C.: 049969076 /E in base 32: 1HNXXN - 50 mg / 850 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (HDPE) - 90 compresse;

EU/1/21/1619/008 A.I.C.: 049969088 /E in base 32: 1HNXY0 - 50 mg / 850 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (HDPE) - 196 compresse;

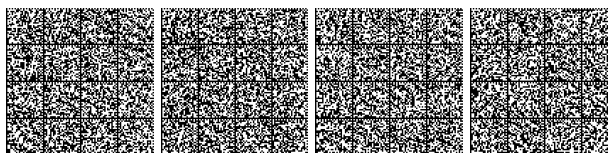
EU/1/21/1619/009 A.I.C.: 049969090 /E in base 32: 1HNXY2 - 50 mg / 1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 14 compresse;

EU/1/21/1619/010 A.I.C.: 049969102 /E in base 32: 1HNXYG - 50 mg / 1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 56 compresse;

EU/1/21/1619/011 A.I.C.: 049969114 /E in base 32: 1HNXYU - 50 mg / 1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 196 compresse;

EU/1/21/1619/012 A.I.C.: 049969126 /E in base 32: 1HNXZ6 - 50 mg / 1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 14 × 1 compresse (dose unitaria);

EU/1/21/1619/013 A.I.C.: 049969138 /E in base 32: 1HNXZL - 50 mg / 1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 56 × 1 compresse (dose unitaria);

EU/1/21/1619/014 A.I.C.: 049969140 /E in base 32: 1HNXZN - 50 mg / 1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (PVC/PE/PVdC/Alu) - 60 × 1 compresse (dose unitaria);

EU/1/21/1619/015 A.I.C.: 049969153 /E in base 32: 1HNY01 - 50 mg / 1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (HDPE) - 90 compresse;

EU/1/21/1619/016 A.I.C.: 049969165 /E in base 32: 1HNY0F - 50 mg / 1000 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (HDPE) - 196 compresse.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

22A02846

DETERMINA 9 maggio 2022.

Rettifica della determina n. 47074 del 20 aprile 2022, concernente l'inserimento del medicinale Oxaliplatino, in associazione a Doxorubicina liposomiale pegilata, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del carcinoma ovarico metastatico in pazienti con allergia e/o intolleranza ai platini (Allegato 1). (Determina n. 55443).

IL DIRIGENTE
DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 1792 del 13 novembre 2018, confermata con determina del direttore generale n. 1034 dell'8 settembre 2021, con la quale ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera *e)*, del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera *a)* del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

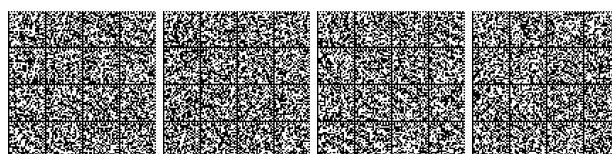
Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, per la durata di tre anni;

Visto l'art. 38 del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, legge 29 dicembre 2021, n. 233, il quale prevede la proroga della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso operanti presso l'Agenzia italiana del farmaco fino al 28 febbraio 2022, successivamente prorogati fino al 30 giugno 2022, in virtù della legge 25 febbraio 2022, n. 15, di conversione del decreto-legge 30 dicembre 2021, n. 228;

Visto l'art. 1, comma 4-*bis* del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, e successive modificazioni ed integrazioni, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con *errata-corrige* nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento della CUF del 31 gennaio 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 70 del 24 marzo 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nell'elenco di cui al precedente visto;

Vista la determina AIFA del 29 maggio 2007, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 129 del 6 giugno 2007, che ha integrato l'elenco dei medicinali erogabili ai sensi

della legge 23 dicembre 1996, n. 648, istituito con il provvedimento della CUF sopra citato, mediante l'aggiunta di una specifica sezione concernente i medicinali che possono essere utilizzati per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate, contenente la lista costituente l'allegato 1 relativa ai farmaci con uso consolidato sulla base dei dati della letteratura scientifica nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto;

Vista la determina n. 47074 del 20 aprile 2022 di inserimento del medicinale Oxaliplatino, in associazione a doxorubicina liposomiale pegilata, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento del carcinoma ovarico metastatico in pazienti con allergia e/o intolleranza ai platini (allegato 1).

Considerato che per mero errore materiale nel preambolo è stato scritto «Ritenuto, pertanto, di includere i medicinali generici a base di lenalidomide nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale», anziché, com'è corretto «Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale Oxaliplatino, in associazione con Doxorubicina liposomiale pegilata, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale»;

Determina:

Art. 1.

1. Di rettificare il preambolo della determina n. 47074 del 20 aprile 2022 nella parte in cui fa riferimento ai medicinali generici a base di di lenalidomide, anziché come è corretto, al medicinale OXALIPLATINO, in associazione con Doxorubicina liposomiale pegilata.

2. Restano ferme ed invariate tutte le altre disposizioni della citata determina.

Roma, 9 maggio 2022

Il dirigente: PETRAGLIA

22A02893

DETERMINA 9 maggio 2022.

Inserimento del medicinale Alymsys (Bevacizumab) per uso intravitreale nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica. (Determina n. 55444).

IL DIRIGENTE
DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 1792 del 13 novembre 2018, confermata con determina del direttore generale n. 1034 dell'8 settembre 2021, con la quale ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera *e)*, del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera *a)* del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, per la durata di tre anni;

Visto l'art. 38 del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, legge 29 dicembre 2021, n. 233, il quale prevede la proroga della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso operanti presso l'Agenzia italiana del farmaco fino al 28 febbraio 2022, successivamente prorogati fino al 30 giugno 2022, in virtù della legge 25 febbraio 2022, n. 15, di conversione del decreto-legge 30 dicembre 2021, n. 228;

Visto l'art. 1, comma 4-*bis* del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996 n. 648, e successive modifiche e integrazioni, secondo cui anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica

nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento della CUF del 31 gennaio 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 70 del 24 marzo 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nell'elenco di cui al precedente visto;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanità, Sezione V, reso nella seduta del 15 aprile 2014 che ha ritenuto sussistenti le condizioni per l'applicazione da parte di AIFA delle procedure di cui all'art. 3 del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36 al fine di consentire l'impiego dell'Avastin per il trattamento della degenerazione maculare senile ed ha reputato necessario, allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodose del suddetto medicinale da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti e l'utilizzo in centri di alta specializzazione;

Vista la determina AIFA 23 giugno 2014, n. 622, concernente l'inserimento del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'età»;

Vista la segnalazione del 13 gennaio 2015 da parte dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato (AGCM), ai sensi dell'art. 21 della legge n. 287 del 1990, concernente la richiamata determina n. 622/2014, finalizzata alla somministrazione del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nei centri ad alta specializzazione, sia pubblici sia privati;

Visto il parere reso dalla CTS dell'AIFA nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015 che, nel recepire la richiamata segnalazione dell'AGCM, prevede che «la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale dovrà essere riservata esclusivamente a centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni»;

Vista la determina AIFA del 30 gennaio 2015, n. 79, che, nel modificare parzialmente la richiamata determina n. 622/2014, ha recepito il parere reso dalla CTS nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015;

Visto il parere della CTS espresso nelle riunioni del 8, 9 e 10 novembre 2017 in cui sono stati stabiliti i criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996 n. 648 e successive modifiche e integrazioni;

Vista la determina AIFA n. 611 dell'11 aprile 2018, relativa all'inserimento del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nel suddetto elenco per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40;

Viste, la sentenza della Corte di Giustizia europea 21 novembre 2018 nella C-29/2017, la sentenza del Consiglio di Stato, sez.III, n. 4967/2019, la sentenza della Corte di cassazione SSUU 25 febbraio 2022 n. 2092 e quindi l'inserimento definitivo del medicinale AVASTIN commercializzato in Italia dalla società Roche S.p.a., in lista 648 per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'età» (AMD);

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 4, 5 e 6 dicembre 2019 - stralcio verbale n. 17, con cui è stata approvata la scheda multifarmaco semplificata *web-based* per il monitoraggio degli intravitreali anti-VEGF compreso quello di «Avastin» per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età e per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40;

Vista la determina AIFA n. 66073 del 15 giugno 2020, relativa all'inserimento del medicinale Mvasi nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1 comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modifiche e integrazioni, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico;

Vista la determina AIFA n. 1379 del 28 dicembre 2020, concernente l'istituzione della Nota AIFA 98 relativa alla prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale ed alla somministrazione intravitreale dei medicinali anti-VEGF nelle indicazioni AMD e DME ed in particolare l'art. 3, avente ad oggetto le modalità di somministrazione intravitreale, tra gli altri, dei medicinali a base di bevacizumab;

Vista la determina AIFA n. 37250 del 26 marzo 2021, relativa all'inserimento dei medicinali a base di Bevacizumab (Avastin o biosimilare Mvasi) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1 comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modifiche e integrazioni, come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica proliferante in cui non è presente edema maculare (emovitreo e/o distacco trattivo);

Vista la determina n. 1257 del 20 ottobre 2021, concernente la riclassificazione del medicinale per uso umano «Alymsys», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 261 del 2 novembre 2021;

Tenuto conto dei dati disponibili, inclusa la composizione qualitativa e quantitativa, relativi al biosimilare dei farmaci a base di bevacizumab (Alymsys);

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 9, 10 e 11 giugno 2021 - stralcio verbale n. 49;

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 8, 9 e 12 luglio 2021 - stralcio verbale n. 50;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale Alymsys (Bevacizumab) nell'elenco dei medicinali erogabili a

totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996 n. 648 e successive modifiche e integrazioni;

Vista la delibera del consiglio di amministrazione dell'AIFA n. 1 del 25 gennaio 2022 relativa all'approvazione della richiesta di inserimento del medicinale Alymsys (Bevacizumab) per uso intravitreale nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica;

Determina:

Art. 1.

1. Il medicinale ALYMSYS (Bevacizumab) è incluso nell'elenco di cui all'art. 1, comma 4-*bis*, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modifiche e integrazioni, per le seguenti indicazioni: «trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica».

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA www.aifa.gov.it

Art. 2.

1. Al fine di tutelare il paziente nell'uso di un medicinale per un'indicazione non autorizzata, l'erogazione del medicinale Alymsys (Bevacizumab), per le indicazioni di cui all'art. 1, a totale carico del Servizio sanitario Nazionale, deve essere effettuata nel rispetto delle seguenti condizioni:

a) il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale deve essere effettuato presso la farmacia dell'ospedale nel quale verrà effettuato il trattamento o presso altre farmacie appositamente convenzionate, da parte di personale qualificato, sotto la supervisione del farmacista che è responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione, nel pieno rispetto delle Norme di buona preparazione integrali (NBP) della Farmacopea italiana - XII ed. L'intero processo dovrà seguire lo specifico protocollo descritto nell'allegato 1 della nota 98 e parte integrante di questo documento che, oltre alla fase di frazionamento, indica le modalità di conservazione, trasporto e consegna alle UU.OO. e garantisce la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti;

b) la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale a carico del dal Servizio sanitario nazionale deve essere eseguita secondo uno specifico protocollo approvato dalle rispettive Direzioni sanitarie nel rispetto delle regole di asepsi e deve essere effettuata esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni secondo quanto meglio precisato nella determina AIFA n. 1379/2020, citata in premessa;

c) la somministrazione del farmaco deve avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppur a un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale;

d) attivazione di un registro di monitoraggio al quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse;

e) rispetto delle condizioni presenti nella scheda multifarmaco semplificata web based AIFA reperibile all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1

Art. 3.

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 9 maggio 2022

Il dirigente: PETRAGLIA

ALLEGATO *1*

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Bevacizumab è commercializzato, in Italia, in flaconcini da 100 mg e 400 mg, classificati in regime di fornitura, così come previsto dall'art. 92 del decreto legislativo n. 219/1996, OSP «medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili». Per tale motivo si richiamano le disposizioni previste al comma 4 del citato art. 92, in base alle quali i medicinali disciplinati dal medesimo articolo sono forniti dai produttori e dai grossisti direttamente alle strutture autorizzate a impiegarli o agli enti da cui queste dipendono.

Ne consegue che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovatività delle modalità di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica non può essere utilizzato in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di «Centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni».

Bevacizumab non è autorizzato per l'uso intravitreale che deve considerarsi *off label*.

Bevacizumab monodose per uso intravitreale è un farmaco industriale allestito per uso *off label* destinato a un singolo paziente la cui prescrizione e il successivo allestimento devono essere effettuati in conformità a quanto previsto all'art. 5 del decreto-legge n. 23/1998, convertito nella legge n. 94/1998 (Bevacizumab per uso intravitreale può essere prescritto e somministrato solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate seppur ad un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale).

Il frazionamento e confezionamento di Bevacizumab per uso intravitreale può essere effettuato solo da parte di farmacie che operano nel rispetto delle norme di buona preparazione (in seguito *NBP)* come previste dalla Farmacopea italiana XII edizione, a garanzia della sterilità e della sicurezza del medicinale.

L'allestimento di Bevacizumab intravitreale deve essere effettuato su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilità del farmacista, nel rispetto delle norme di buona preparazione dei medicinali (NBP) come da FU Italiana XII ed.

Le farmacie ubicate all'esterno dei centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni e che operano nel rispetto dei requisiti previsti dalle NBP potranno allestire le dosi di bevacizumab

intravitreale, previo accordo sottoscritto con il centro presso cui il paziente potrà essere trattato.

Al fine di garantire la tracciabilità e la sicurezza del prodotto allestito, tale accordo dovrà descrivere le modalità di:

acquisto dei flaconcini di bevacizumab da parte del centro ospedaliero ad alta specializzazione e consegna alla farmacia aperta al pubblico;

conservazione dei flaconi di Bevacizumab nella farmacia aperta al pubblico;

invio delle ricette nominative per l'allestimento estemporaneo di Bevacizumab per uso intravitrale;

allestimento delle siringhe di Bevacizumab per uso intravitreale sulla base delle indicazioni previste nelle prescrizioni e loro conservazione, in attesa di consegna al centro ospedaliero ad alta specializzazione;

trasporto e consegna delle siringhe di Bevacizumab per uso intravitreale dalla farmacia che ha allestito la preparazione al centro ospedaliero ad alta specializzazione individuato dalla Regione presso cui il paziente potrà essere trattato.

Restano in capo ai referenti del centro ospedaliero ad alta specializzazione le attività connesse alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA.

AIFA, infine, invita gli operatori sanitari coinvolti e i pazienti a una attenta valutazione delle sospette reazioni avverse associate all'uso intravitreale dei farmaci e alla loro segnalazione.

22A02894

DETERMINA 9 maggio 2022.

Inserimento del medicinale Oyavas (Bevacizumab) per uso intravitreale nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica. (Determina n. 55448).

IL DIRIGENTE
DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 1792 del 13 novembre 2018, confermata con determina del direttore generale n. 1034 dell'8 settembre 2021, con la quale ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera *e)*, del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera *a)* del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, per la durata di tre anni;

Visto l'art. 38 del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, legge 29 dicembre 2021, n. 233, il quale prevede la proroga della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso operanti presso l'Agenzia italiana del farmaco fino al 28 febbraio 2022, successivamente prorogati fino al 30 giugno 2022, in virtù della legge 25 febbraio 2022, n. 15, di conversione del decreto-legge 30 dicembre 2021, n. 228;

Visto l'art. 1, comma 4-*bis* del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento della CUF del 31 gennaio 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 70 del 24 marzo 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nell'elenco di cui al precedente visto;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanità, Sezione V, reso nella seduta del 15 aprile 2014 che ha ritenuto sussistenti le condizioni per l'applicazione da parte di AIFA

delle procedure di cui all'art. 3 del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36 al fine di consentire l'impiego dell'Avastin per il trattamento della degenerazione maculare senile ed ha reputato necessario, allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodose del suddetto medicinale da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti e l'utilizzo in centri di alta specializzazione;

Vista la determina AIFA 23 giugno 2014, n. 622, concernente l'inserimento del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'età»;

Vista la segnalazione del 13 gennaio 2015 da parte dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato (AGCM), ai sensi dell'art. 21 della legge n. 287 del 1990, concernente la richiamata determina n. 622/2014, finalizzata alla somministrazione del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nei centri ad alta specializzazione, sia pubblici sia privati;

Visto il parere reso dalla CTS dell'AIFA nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015 che, nel recepire la richiamata segnalazione dell'AGCM, prevede che «la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale dovrà essere riservata esclusivamente a centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni»;

Vista la determina AIFA del 30 gennaio 2015, n. 79, che, nel modificare parzialmente la richiamata determina n. 622/2014, ha recepito il parere reso dalla CTS nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015;

Visto il parere della CTS espresso nelle riunioni del 8, 9 e 10 novembre 2017 in cui sono stati stabiliti i criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la determina AIFA n. 611 dell'11 aprile 2018, relativa all'inserimento del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nel suddetto elenco per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40;

Viste, la sentenza della Corte di Giustizia europea 21 novembre 2018 nella C-29/2017, la sentenza del Consiglio di Stato, sez.III, n. 4967/2019, la sentenza della Corte di cassazione SSUU 25 febbraio 2022, n. 2092 e quindi l'inserimento definitivo del medicinale «Avastin» commercializzato in Italia dalla società Roche S.p.a., in lista 648 per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'età» (AMD);

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 4, 5 e 6 Dicembre 2019 - stralcio verbale n. 17, con cui è stata approvata la scheda multifarmaco semplificata *web-based* per il monitoraggio degli intravitreali anti-VEGF compreso quello di Avastin per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età e per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40;

Vista la determina AIFA n. 66073 del 15 giugno 2020, relativa all'inserimento del medicinale Mvasi nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico;

Vista la determina AIFA n. 1379 del 28 dicembre 2020, concernente l'istituzione della Nota AIFA 98 relativa alla prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale ed alla somministrazione intravitreale dei medicinali anti-VEGF nelle indicazioni AMD e DME ed in particolare l'art. 3, avente ad oggetto le modalità di somministrazione intravitreale, tra gli altri, dei medicinali a base di bevacizumab;

Vista la determina AIFA n. 37250 del 26 marzo 2021, relativa all'inserimento dei medicinali a base di Bevacizumab (Avastin o biosimilare Mvasi) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni, come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica proliferante in cui non è presente edema maculare (emovitreo e/o distacco trattivo);

Vista la determina n. 1196 del 7 ottobre 2021, concernente la riclassificazione del medicinale per uso umano «Oyavas», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 253 del 22 ottobre 2021;

Tenuto conto dei dati disponibili, inclusa la composizione qualitativa e quantitativa, relativi al biosimilare dei farmaci a base di bevacizumab (Oyavas);

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 9, 10 e 11 giugno 2021 - stralcio verbale n. 49;

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 8, 9 e 12 luglio 2021- stralcio verbale n. 50;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale Oyavas (Bevacizumab) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la delibera del consiglio di amministrazione dell'AIFA n. 1 del 25 gennaio 2022 relativa all'approvazione della richiesta di inserimento del medicinale Oyavas (Bevacizumab) per uso intravitreale nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica;

Determina:

Art. 1.

1. Il medicinale Oyavas (Bevacizumab) è incluso nell'elenco di cui all'art. 1, comma 4-*bis*, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni, per le seguenti indicazioni: «trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica».

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA www.aifa.gov.it

Art. 2.

1. Al fine di tutelare il paziente nell'uso di un medicinale per un'indicazione non autorizzata, l'erogazione del medicinale Oyavas (Bevacizumab), per le indicazioni di cui all'art. 1, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, deve essere effettuata nel rispetto delle seguenti condizioni:

a) il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale deve essere effettuato presso la farmacia dell'ospedale nel quale verrà effettuato il trattamento o presso altre farmacie appositamente convenzionate, da parte di personale qualificato, sotto la supervisione del farmacista che è responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione, nel pieno rispetto delle Norme di Buona preparazione integrali (NBP) della Farmacopea italiana - XII ed. L'intero processo dovrà seguire lo specifico protocollo descritto nell'allegato 1 della nota 98 e parte integrante di questo documento che, oltre alla fase di frazionamento, indica le modalità di conservazione, trasporto e consegna alle UU.OO. e garantisce la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti;

b) la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale a carico del Servizio sanitario nazionale deve essere eseguita secondo uno specifico protocollo approvato dalle rispettive direzioni sanitarie nel rispetto delle regole di asepsi e deve essere effettuata esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni secondo quanto meglio precisato nella determina AIFA n. 1379/2020, citata in premessa;

c) la somministrazione del farmaco deve avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppur a un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale;

d) attivazione di un registro di monitoraggio al quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse;

e) rispetto delle condizioni presenti nella scheda multifarmaco semplificata *web based* AIFA reperibile all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1

Art. 3.

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 9 maggio 2022

Il dirigente: PETRAGLIA

ALLEGATO *1*

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Bevacizumab è commercializzato, in Italia, in flaconcini da 100 mg e 400 mg, classificati in regime di fornitura, così come previsto dall'art. 92 del decreto legislativo n. 219/96, OSP «medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili». Per tale motivo si richiamano le disposizioni previste al comma 4 del citato art. 92, in base alle quali i medicinali disciplinati dal medesimo articolo sono forniti dai produttori e dai grossisti direttamente alle strutture autorizzate a impiegarli o agli enti da cui queste dipendono.

Ne consegue che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovatività delle modalità di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica non può essere utilizzato in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di «Centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni»;

Bevacizumab non è autorizzato per l'uso intravitreale che deve considerarsi *off label*;

Bevacizumab monodose per uso intravitreale è un farmaco industriale allestito per uso *off label* destinato a un singolo paziente la cui prescrizione e il successivo allestimento devono essere effettuati in conformità a quanto previsto all'art. 5 del decreto-legge n. 23/98, convertito nella legge n. 94/98 (Bevacizumab per uso intravitreale può essere prescritto e somministrato solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate seppur ad un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale);

Il frazionamento e confezionamento di bevacizumab per uso intravitreale può essere effettuato solo da parte di farmacie che operano nel rispetto delle norme di buona preparazione (in seguito NBP) come previste dalla farmacopea italiana XII edizione, a garanzia della sterilità e della sicurezza del medicinale;

L'allestimento di bevacizumab intravitreale deve essere effettuato su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilità del farmacista, nel rispetto delle norme di buona preparazione dei medicinali (NBP) come da FU Italiana XII ed.

Le farmacie ubicate all'esterno dei centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni e che operano nel rispetto dei requisiti previsti dalle NBP potranno allestire le dosi di bevacizumab intravitreale, previo accordo sottoscritto con il centro presso cui il paziente potrà essere trattato.

Al fine di garantire la tracciabilità e la sicurezza del prodotto allestito, tale accordo dovrà descrivere le modalità di:

acquisto dei flaconcini di bevacizumab da parte del centro ospedaliero ad alta specializzazione e consegna alla farmacia aperta al pubblico;

conservazione dei flaconi di bevacizumab nella farmacia aperta al pubblico;

invio delle ricette nominative per l'allestimento estemporaneo di bevacizumab per uso intravitrale;

allestimento delle siringhe di bevacizumab per uso intravitreale sulla base delle indicazioni previste nelle prescrizioni e loro conservazione, in attesa di consegna al centro ospedaliero ad alta specializzazione;

trasporto e consegna delle siringhe di bevacizumab per uso intravitreale dalla farmacia che ha allestito la preparazione al centro ospedaliero ad alta specializzazione individuato dalla Regione presso cui il paziente potrà essere trattato.

Restano in capo ai referenti del centro ospedaliero ad alta specializzazione le attività connesse alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA.

AIFA, infine, invita gli operatori sanitari coinvolti e i pazienti a una attenta valutazione delle sospette reazioni avverse associate all'uso intravitreale dei farmaci e alla loro segnalazione.

22A02895

DETERMINA 9 maggio 2022.

Inserimento del medicinale Abevmy (Bevacizumab) per uso intravitreale nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica. (Determina n. 55449).

IL DIRIGENTE
DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «Regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 1792 del 13 novembre 2018, confermata con determina del direttore generale n. 1034 dell'8 settembre 2021, con la quale ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera *e)*, del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera *a)* del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, di cui all'art. 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, per la durata di tre anni;

Visto l'art. 38 del decreto-legge 6 novembre 2021, n. 152, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, legge 29 dicembre 2021, n. 233, il quale prevede la proroga della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso operanti presso l'Agenzia italiana del farmaco fino al 28 febbraio 2022, successivamente prorogati fino al 30 giugno 2022, in virtù della legge 25 febbraio 2022, n. 15, di conversione del decreto-legge 30 dicembre 2021, n. 228;

Visto l'art. 1, comma 4-*bis* del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento della CUF del 31 gennaio 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 70 del 24 marzo 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nell'elenco di cui al precedente visto;

Visto il parere del Consiglio superiore di sanità, Sezione V, reso nella seduta del 15 aprile 2014 che ha ritenuto sussistenti le condizioni per l'applicazione da parte di AIFA delle procedure di cui all'art. 3 del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36 al fine di consentire l'impiego dell'Avastin per il trattamento della degenerazione maculare senile ed ha reputato necessario, allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodose del suddetto medicinale da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti e l'utilizzo in centri di alta specializzazione;

Vista la determina AIFA 23 giugno 2014, n. 622, concernente l'inserimento del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'età»;

Vista la segnalazione del 13 gennaio 2015 da parte dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato (AGCM), ai sensi dell'art. 21 della legge n. 287 del 1990,

concernente la richiamata determina n. 622/2014, finalizzata alla somministrazione del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nei centri ad alta specializzazione, sia pubblici sia privati;

Visto il parere reso dalla CTS dell'AIFA nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015 che, nel recepire la richiamata segnalazione dell'AGCM, prevede che «la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale dovrà essere riservata esclusivamente a centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni»;

Vista la determina AIFA del 30 gennaio 2015, n. 79, che, nel modificare parzialmente la richiamata determina n. 622/2014, ha recepito il parere reso dalla CTS nella seduta del 19, 20 e 21 gennaio 2015;

Visto il parere della CTS espresso nelle riunioni del 8, 9 e 10 novembre 2017 in cui sono stati stabiliti i criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la determina AIFA n. 611 dell'11 aprile 2018, relativa all'inserimento del medicinale a base di bevacizumab (Avastin) nel suddetto elenco per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40;

Viste, la sentenza della Corte di Giustizia europea 21 novembre 2018 nella C-29/2017, la sentenza del Consiglio di Stato, sez.III, n. 4967/2019, la sentenza della Corte di cassazione SSUU 25 febbraio 2022, n. 2092 e quindi l'inserimento definitivo del medicinale «Avastin» commercializzato in Italia dalla società Roche S.p.a., in lista 648 per l'indicazione terapeutica «degenerazione maculare correlata all'età» (AMD);

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 4, 5 e 6 Dicembre 2019 - stralcio verbale n. 17, con cui è stata approvata la scheda multifarmaco semplificata *web-based* per il monitoraggio degli intravitreali anti-VEGF compreso quello di Avastin per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età e per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40;

Vista la determina AIFA n. 66073 del 15 giugno 2020, relativa all'inserimento del medicinale Mvasi nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni, per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico;

Vista la determina AIFA n. 1379 del 28 dicembre 2020, concernente l'istituzione della Nota AIFA 98 relativa alla prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale ed alla somministrazione intravitreale dei medicinali anti-VEGF nelle indicazioni AMD e DME ed in particolare l'art. 3, avente ad oggetto le modalità di somministrazione intravitreale, tra gli altri, dei medicinali a base di bevacizumab;

Vista la determina AIFA n. 37250 del 26 marzo 2021, relativa all'inserimento dei medicinali a base di Bevacizumab (Avastin o biosimilare Mvasi) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni, come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica proliferante in cui non è presente edema maculare (emovitreo e/o distacco trattivo);

Vista la determina AIFA n. 1256 del 20 ottobre 2021, concernente la riclassificazione del medicinale per uso umano Abevmy, ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 261 del 2 novembre 2021;

Tenuto conto dei dati disponibili, inclusa la composizione qualitativa e quantitativa, relativi al biosimilare dei farmaci a base di bevacizumab (Abevmy);

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 9, 10 e 11 giugno 2021 - stralcio verbale n. 49;

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle riunioni del 8, 9 e 12 luglio 2021 - stralcio verbale n. 50;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale Abevmy (Bevacizumab) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4-*bis* della legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la delibera del consiglio di amministrazione dell'AIFA n. 1 del 25 gennaio 2022 relativa all'approvazione della richiesta di inserimento del medicinale Abevmy (Bevacizumab) per uso intravitreale nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica;

Determina:

Art. 1.

1. Il medicinale Abevmy (Bevacizumab) è incluso nell'elenco di cui all'art. 1, comma 4-*bis*, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 e successive modificazioni ed integrazioni, per le seguenti indicazioni: «trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica».

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA www.aifa.gov.it

Art. 2.

1. Al fine di tutelare il paziente nell'uso di un medicinale per un'indicazione non autorizzata, l'erogazione del medicinale Abevmy (Bevacizumab), per le indicazioni di cui all'art. 1, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, deve essere effettuata nel rispetto delle seguenti condizioni:

a) il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale deve essere effettuato presso la farmacia dell'ospedale nel quale verrà effettuato il trattamento o presso altre farmacie appositamente convenzionate, da parte di personale qualificato, sotto la supervisione del farmacista che è responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione, nel pieno rispetto delle Norme di buona preparazione integrali (NBP) della Farmacopea italiana - XII ed. L'intero processo dovrà seguire lo specifico protocollo descritto nell'allegato 1 della nota 98 e parte integrante di questo documento che, oltre alla fase di frazionamento, indica le modalità di conservazione, trasporto e consegna alle UU.OO. e garantisce la salute e la sicurezza di tutti gli operatori coinvolti;

b) la somministrazione di bevacizumab per uso intravitreale a carico del SSN deve essere eseguita secondo uno specifico protocollo approvato dalle rispettive direzioni sanitarie nel rispetto delle regole di asepsi e deve essere effettuata esclusivamente presso centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle regioni secondo quanto meglio precisato nella determina AIFA n. 1379/2020, citata in premessa;

c) la somministrazione del farmaco deve avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppur a un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale;

d) attivazione di un registro di monitoraggio al quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse;

e) rispetto delle condizioni presenti nella scheda multifarmaco semplificata *web based* AIFA reperibile all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1

Art. 3.

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 9 maggio 2022

Il dirigente: PETRAGLIA

ALLEGATO *1*

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Bevacizumab è commercializzato, in Italia, in flaconcini da 100 mg e 400 mg, classificati in regime di fornitura, così come previsto dall'art. 92 del decreto legislativo n. 219/96, OSP «medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili». Per tale motivo si richiamano le disposizioni previste al comma 4 del citato art. 92, in base alle quali i medicinali disciplinati dal medesimo articolo sono forniti dai produttori e dai grossisti direttamente alle strutture autorizzate a impiegarli o agli enti da cui queste dipendono.

Ne consegue che, per le caratteristiche farmacologiche, o per innovatività delle modalità di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica non può essere utilizzato in condizioni di sufficiente sicurezza al di fuori di «Centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni»;

Bevacizumab non è autorizzato per l'uso intravitreale che deve considerarsi *off label*;

Bevacizumab monodose per uso intravitreale è un farmaco industriale allestito per uso *off label* destinato a un singolo paziente la cui prescrizione e il successivo allestimento devono essere effettuati in conformità a quanto previsto all'art. 5 del decreto-legge n. 23/98, convertito nella legge n. 94/98 (Bevacizumab per uso intravitreale può essere prescritto e somministrato solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate seppur ad un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale);

Il frazionamento e confezionamento di bevacizumab per uso intravitreale può essere effettuato solo da parte di farmacie che operano nel rispetto delle norme di buona preparazione (in seguito *NBP)* come previste dalla farmacopea italiana XII edizione, a garanzia della sterilità e della sicurezza del medicinale;

L'allestimento di bevacizumab intravitreale deve essere effettuato su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilità del farmacista, nel rispetto delle norme di buona preparazione dei medicinali (NBP) come da FU Italiana XII ed.

Le farmacie ubicate all'esterno dei centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni e che operano nel rispetto dei requisiti previsti dalle NBP potranno allestire le dosi di bevacizumab intravitreale, previo accordo sottoscritto con il centro presso cui il paziente potrà essere trattato.

Al fine di garantire la tracciabilità e la sicurezza del prodotto allestito, tale accordo dovrà descrivere le modalità di:

acquisto dei flaconcini di bevacizumab da parte del centro ospedaliero ad alta specializzazione e consegna alla farmacia aperta al pubblico;

conservazione dei flaconi di bevacizumab nella farmacia aperta al pubblico;

invio delle ricette nominative per l'allestimento estemporaneo di bevacizumab per uso intravitrale;

allestimento delle siringhe di bevacizumab per uso intravitreale sulla base delle indicazioni previste nelle prescrizioni e loro conservazione, in attesa di consegna al centro ospedaliero ad alta specializzazione;

trasporto e consegna delle siringhe di bevacizumab per uso intravitreale dalla farmacia che ha allestito la preparazione al centro ospedaliero ad alta specializzazione individuato dalla Regione presso cui il paziente potrà essere trattato.

Restano in capo ai referenti del centro ospedaliero ad alta specializzazione le attività connesse alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA.

AIFA, infine, invita gli operatori sanitari coinvolti e i pazienti a una attenta valutazione delle sospette reazioni avverse associate all'uso intravitreale dei farmaci e alla loro segnalazione.

22A02896

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di travoprost, «Travoprost Omnivision».

Estratto determina AAM/PPA n. 372/2022 del 4 maggio 2022

Trasferimento di titolaritá: MC1/2021/1173.

Cambio nome: C1B/2021/2855.

Numero procedura europea: AT/H/0981/001/IB/002.

É autorizzato il trasferimento di titolarità dell'autorizzazione all'immissione in commercio del sotto elencato medicinale fino ad ora intestato a nome della società Actrevo GmbH, con sede legale e domicilio fiscale in Großer Bustah 25, 20457 Hamburg, Germania.

Medicinale: TRAVOPROST ACTREVO.

Confezioni A.I.C. n.:

049364019 - «40 microgrammi/ml collirio, soluzione in contenitore monodose» 30 contenitori da 0,2 ml in LDPE;

049364021 - «40 microgrammi/ml collirio, soluzione in contenitore monodose» 60 contenitori da 0,2 ml in LDPE;

049364033 - «40 microgrammi/ml collirio, soluzione in contenitore monodose» 90 contenitori da 0,2 ml in LDPE;

alla società Omnivision Italia S.r.l., codice fiscale 10842790965, con sede legale e domicilio fiscale in - via Montefeltro n. 6 - 20156 Milano, Italia.

Con variazione della denominazione del medicinale in: TRAVOPROST OMNIVISION.

Stampati

Il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale sopraindicato deve apportare le necessarie modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto dalla data di entrata in vigore della determinazione, di cui al presente estratto; al foglio illustrativo ed alle etichette dal primo lotto di produzione successivo all'entrata in vigore della determinazione, di cui al presente estratto.

Smaltimento scorte

I lotti del medicinale, già prodotti e rilasciati a nome del precedente titolare alla data di entrata in vigore della determina, di cui al presente estratto, possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

22A02847

Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di acido ursodesossicolico, «Livurox».

Estratto determina AAM/PPA n. 373/2022 del 4 maggio 2022

Trasferimento di titolaritá: MC1/2022/121.

É autorizzato il trasferimento di titolarità dell'autorizzazione all'immissione in commercio del sotto elencato medicinale fino ad ora intestato a nome della società Kappler Pharma Consult GmbH, con sede legale e domicilio fiscale in Fonyoder Strasse 18, 89340 Leiphem, Germania.

Medicinale: LIVUROX.

Confezioni A.I.C. n.:

048942015 - «250 mg capsule rigide» 20 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al;

048942027 - «250 mg capsule rigide» 40 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al;

048942039 - «250 mg capsule rigide» 50 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al;

048942041 - «250 mg capsule rigide» 60 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al;

048942054 - «250 mg capsule rigide» 80 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al;

048942066 - «250 mg capsule rigide» 100 capsule in blister Pvc/Pvdc/Al;

alla società PRO.MED.CS Praha A.S., con sede legale e domicilio fiscale in Telcska 377/1, Michle, 140 00 Praga, Repubblica Ceca.

Stampati

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale sopraindicato deve apportare le necessarie modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto dalla data di entrata in vigore della determina, di cui al presente estratto; al foglio illustrativo ed alle etichette dal primo lotto di produzione successivo all'entrata in vigore della determina, di cui al presente estratto.

Smaltimento scorte

I lotti del medicinale, già prodotti e rilasciati a nome del precedente titolare alla data di entrata in vigore della determina, di cui al presente estratto, possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

22A02848

Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di alfuzosina cloridrato, «Alfuzosina Mylan Generics».

Estratto determina AAM/PPA n. 376/2022 del 4 maggio 2022

E' autorizzata la variazione di tipo II - DK/H/0899/001-002/II/044 - C.I.2.b aggiornamento del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo per adeguamento al medicinale di riferimento XATRAL; modifica paragrafi 2, 3, 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e dei corrispettivi paragrafi del foglio illustrativo.

Viene introdotta, per adeguamento al medicinale di riferimento, la seguente estensione di indicazione terapeutica:

da trattamento della sintomatologia funzionale da moderata a grave, dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB);

a trattamento della sintomatologia da moderata a grave, dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB) compresa la terapia aggiuntiva a cateterizzazione uretrale per ritenzione urinaria acuta (RUA) correlata a IPB e alla gestione dopo rimozione catetere relativamente al medicinale: ALFUZOSINA MYLAN GENERICS A.I.C. n. 037413.

Confezioni:

A.I.C.: 037413010 - «10 mg compresse a rilascio prolungato» 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL;

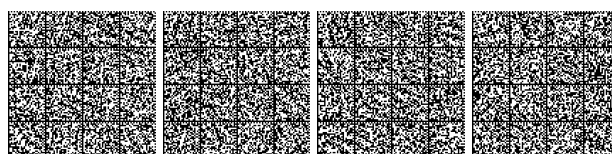
A.I.C.: 037413022 - «10 mg compresse a rilascio prolungato» 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL;

A.I.C.: 037413034 - «10 mg compresse a rilascio prolungato» 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL;

A.I.C.: 037413046 - «10 mg compresse a rilascio prolungato» 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL;

A.I.C.: 037413059 - «10 mg compresse a rilascio prolungato» 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL;

A.I.C.: 037413061 - «10 mg compresse a rilascio prolungato» 60X1 compresse in blister PVC/PVDC/AL;

A.I.C.: 037413073 - «10 mg compresse a rilascio prolungato» 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL;

A.I.C.: 037413085 - «10 mg compresse a rilascio prolungato» 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

Titolare A.I.C.: Mylan S.p.a. (codice fiscale 13179250157).

Numero procedura: DK/H/0899/001-002/II/044.

Codice pratica: VC2/2020/254.

Gli stampati corretti ed approvati sono allegati alla determina di cui al presente estratto.

Rimborsabilità estensione di indicazione terapeutica

L'autorizzata estensione di indicazione terapeutica è rimborsata a condizioni di classe e prezzo invariate.

Stampati

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve apportare le modifiche autorizzate, dalla data di entrata in vigore della presente determina, al riassunto delle caratteristiche del prodotto; entro e non oltre i sei mesi dalla medesima data al foglio illustrativo.

2. In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Smaltimento scorte

Sia i lotti già prodotti alla data di pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del presente estratto che i lotti prodotti nel periodo di cui al precedente paragrafo, del presente estratto, che non riportino le modifiche autorizzate, possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza del medicinale indicata in etichetta. A decorrere dal termine di trenta giorni dalla data di pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del presente estratto, i farmacisti sono tenuti a consegnare il foglio illustrativo aggiornato agli utenti, che scelgono la modalità di ritiro in formato cartaceo o analogico o mediante l'utilizzo di metodi digitali alternativi. Il titolare A.I.C. rende accessibile al farmacista il foglio illustrativo aggiornato entro il medesimo termine.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

22A02849

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Rinoclenil»

Estratto determina IP n. 314 del 29 aprile 2022

Descrizione del medicinale da importare e attribuzione del numero di identificazione: è autorizzata l'importazione parallela del medicinale RINOCLENIL 100 µG/doza spray nazal, suspensie, 1 flacon a 30 ml dalla Romania con numero di autorizzazione 7371/2006/01 aggiornato in 12365/2019/01, intestato alla società Chiesi Farmaceutici S.p.a, via Palermo 26/A, 43100 Parma, Italia e prodotto da Chiesi Farmaceutici S.p.a. via S. Leonardo 96, 43122 Parma, Italy, Zeta Farmaceutici S.p.a. 10 via Galvani, 36066 Sandrigo (VI), Italy, Chiesi SAS Rue Faraday, Z.A. des Gailletrous, 41260 La Chaussee Saint-Victor, France con le specificazioni di seguito indicate a condizione che siano valide ed efficaci al momento dell'entrata in vigore della presente determina.

Importatore: Programmi Sanitari Integrati S.r.l. con sede legale in via Giovanni Lanza, 3 - 20121 Milano.

Confezione:

RINOCLENIL - «100 mcg spray nasale, sospensione» flacone 30 ml da 200 erogazioni - codice A.I.C.: 049833015 (in base 10) 1HJT1R (in base 32).

Forma farmaceutica: sospensione.

Composizione: 100 ml di sospensione contengono:

principio attivo: beclometasone dipropionato 77 mg;

eccipienti: polisorbato 20, cellulosa microcristallina e carbossimetilcellulosa sodica, benzalconio cloruro, alcol feniletilico, glucosio monoidrato, acqua depurata.

Officine di confezionamento secondario

Falorni S.r.l., via dei Frilli, 25 - 50019 Sesto Fiorentino (FI);

S.C.F. S.r.l., via F. Barbarossa, 7 - 26824 Cavenago D'Adda (LO);

STM Pharma PRO S.r.l., Strada provinciale pianura 2 - 80078 Pozzuoli (NA).

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Confezione:

RINOCLENIL - «100 mcg spray nasale, sospensione» flacone 30 ml da 200 erogazioni - codice A.I.C.: 049833015 - classe di rimborsabilità: «C».

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione:

RINOCLENIL - «100 mcg spray nasale, sospensione» flacone 30 ml da 200 erogazioni - codice A.I.C.: 049833015.

SOP - medicinali non-soggetti a prescrizione medica ma non da banco.

Stampati

Le confezioni del medicinale importato devono essere poste in commercio con etichette e foglio illustrativo conformi al testo in italiano allegato e con le sole modifiche di cui alla presente determina. Il foglio illustrativo dovrà riportare il produttore responsabile del rilascio relativo allo specifico lotto importato, come indicato nel foglio illustrativo originale. L'imballaggio esterno deve indicare in modo inequivocabile l'officina presso la quale il titolare AIP effettua il confezionamento secondario. Sono fatti salvi i diritti di proprietà industriale e commerciale del titolare del marchio e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi eventuali marchi grafici presenti negli stampati, come simboli o emblemi, l'utilizzo improprio del marchio, in tutte le forme previste dalla legge, rimane esclusiva responsabilità dell'importatore parallelo.

Farmacovigilanza e gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse

Il titolare dell'AIP è tenuto a comunicare al titolare dell'A.I.C. nel Paese dell'Unione europea/Spazio economico europeo da cui il medicinale viene importato, l'avvenuto rilascio dell'AIP e le eventuali segnalazioni di sospetta reazione avversa di cui è venuto a conoscenza, così da consentire allo stesso di assolvere gli obblighi di farmacovigilanza.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

22A02858

Decadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di importazione parallela «Lansox».

Estratto determina di decadenza IP n. 315 del 29 aprile 2022

Le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali di importazione parallela, di cui la società Farmed S.r.l. risulta titolare, di seguito riportate, sono decadute per mancato rinnovo:

Medicinale	Descrizione della confezione	A.I.C.	Conf.	Registrazione
Lansox	15 mg capsule rigide - 14 capsule	045190	016	21 febbraio 2017
Lansox	30 mg capsule rigide - 14 capsule	045190	028	21 febbraio 2017

Il presente estratto viene pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana. Le autorizzazioni all'importazione parallela delle confezioni riportate nell'elenco allegato si considerano decadute, dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

22A02859

Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di acido folico come acido folico idrato, «Acido Folico Aristo».

Estratto determina AAM/A.I.C. n. 99/2022 del 4 maggio 2022

Procedure europee:

DK/H/3189/001/DC;

DK/H/3189/001/IA/001/G.

Descrizione del medicinale e attribuzione n. A.I.C.: è autorizzata l'immissione in commercio del medicinale ACIDO FOLICO ARISTO, le cui caratteristiche sono riepilogate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), foglio illustrativo (FI) ed etichette (Eti), parti integranti della determina di cui al presente estratto, nella forma farmaceutica, dosaggio e confezioni alle condizioni e con le specificazioni di seguito indicate:

titolare A.I.C.: Aristo Pharma GmbH con sede e domicilio fiscale in Wallenroder Straße 8-10, 13435 Berlino - Germania;

confezioni:

«5 mg compresse» 20 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL - A.I.C. n. 048957017 (in base 10) 1GQ1LT (in base 32);

«5 mg compresse» 28 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL - A.I.C. n. 048957029 (in base 10) 1GQ1M5 (in base 32);

«5 mg compresse» 50 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL - A.I.C. n. 048957031 (in base 10) 1GQ1M7 (in base 32);

«5 mg compresse» 60 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL - A.I.C. n. 048957043 (in base 10) 1GQ1MM (in base 32);

«5 mg compresse» 100 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL - A.I.C. n. 048957056 - (in base 10) 1GQ1N0 (in base 32);

«5 mg compresse» 120 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/AL - A.I.C. n. 048957068 (in base 10) 1GQ1ND (in base 32).

Principio attivo: acido folico come acido folico idrato.

Produttori responsabili del rilascio dei lotti:

G.L. Pharma GmbH - Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria;

Aristo Pharma GmbH - Wallenroder Strasse 8-10, D-13435 Berlin, Germania.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Per tutte le confezioni sopracitate è adottata la seguente classificazione ai fini della rimborsabilità: classificazione ai fini della rimborsabilità: apposita sezione della classe di cui all'art. 8, comma 10, lettera *c)* della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, denominata classe «C(nn)».

Classificazione ai fini della fornitura

Per tutte le confezioni sopracitate è adottata la seguente classificazione ai fini della fornitura: classificazione ai fini della fornitura: RR - medicinale soggetto a prescrizione medica.

Stampati

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con etichette e fogli illustrativi conformi al testo allegato alla determina, di cui al presente estratto.

È approvato il riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato alla determina, di cui al presente estratto.

In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Tutela di mercato

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'A.I.C. abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Tutela brevettuale

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Il titolare dell'A.I.C. è altresì responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, in virtù del quale non sono incluse negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza - PSUR

Al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non è richiesta per questo medicinale. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve controllare periodicamente se l'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD), di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dell'Agenzia Europea dei medicinali, preveda la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale. In tal caso il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale in accordo con l'elenco EURD.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a porre in essere le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel Piano di gestione del rischio (RMP).

Validità dell'autorizzazione

L'autorizzazione ha validità fino alla Data Comune di Rinnovo Europeo (CRD) 3 dicembre 2026, come indicata nella notifica di fine procedura (EoP) trasmessa dallo Stato Membro di Riferimento (RMS).

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

22A02863

Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di dexketoprofene trometamolo, «Kemic».

Estratto determina AAM/A.I.C. n. 102/2022 del 4 maggio 2022

Descrizione del medicinale e attribuzione n. A.I.C.: è autorizzata l'immissione in commercio del medicinale KEMIC, le cui caratteristiche sono riepilogate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), foglio illustrativo (FI) ed etichette (Eti), parti integranti della determina di cui al presente estratto, nella forma farmaceutica, dosaggio e confezioni alle condizioni e con le specificazioni di seguito indicate:

titolare A.I.C.: Special Product's Line S.p.a. con sede e domicilio fiscale in - via Alberico II n. 35 – 00193 Roma Italia;

confezioni:

«25 mg soluzione orale in bustina» 10 bustine monodose PET/AL/PE/PET/PE da 10 ml» - A.I.C. n. 049052018 (in base 10) 1GSYCL (in base 32);

«25 mg soluzione orale in bustina» 20 bustine monodose PET/AL/PE/PET/PE da 10 ml» - A.I.C. n. 049052020 (in base 10) 1GSYCN (in base 32).

Principio attivo: ogni bustina di soluzione orale contiene 25 mg di dexketoprofene come dexketoprofene trometamolo.

Produttore responsabile del rilascio lotti: Special Product's Line S.p.a. - via Fratta Rotonda Vado Largo n. 1 - 03012 Anagni (FR) – Italia.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Per tutte le confezioni sopracitate è adottata la seguente classificazione ai fini della rimborsabilità: classificazione ai fini della rimborsabilità: C-*bis*.

Classificazione ai fini della fornitura

Per tutte le confezioni sopracitate è adottata la seguente classificazione ai fini della fornitura: classificazione ai fini della fornitura: OTC – medicinale non soggetto a prescrizione medica, da banco o di automedicazione.

Stampati

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con etichette e fogli illustrativi conformi al testo allegato alla determinazione, di cui al presente estratto.

È approvato il riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato alla determinazione, di cui al presente estratto.

In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Tutela di mercato

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'A.I.C. abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Tutela brevettuale

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Il titolare dell'A.I.C. è altresì responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, in virtù del quale non sono incluse negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza – PSUR

Al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza non è richiesta per questo medicinale. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve controllare periodicamente se l'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD), di cui all'art. 107-*quater*, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale *web* dell'agenzia europea dei medicinali, preveda la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale. In tal caso il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale in accordo con l'elenco EURD.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a porre in essere le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel Piano di gestione del rischio (RMP).

Validità dell'autorizzazione

L'autorizzazione ha validità di cinque anni a decorrere dalla data di efficacia della presente determina.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

22A02864

Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di Midazolam maleato, «Epistatus».

Estratto determina AAM/A.I.C. n. 100/2022 del 4 maggio 2022

Procedura europea: SE/H/1958/002-004/X/010/G.

Descrizione del medicinale e attribuzione n. A.I.C.: è autorizzata l'immissione in commercio del medicinale EPISTATUS, le cui caratteristiche sono riepilogate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), foglio illustrativo (FI) ed etichette (Eti), parti integranti della determina di cui al presente estratto, nella forma farmaceutica, dosaggi e confezioni alle condizioni e con le specificazioni di seguito indicate:

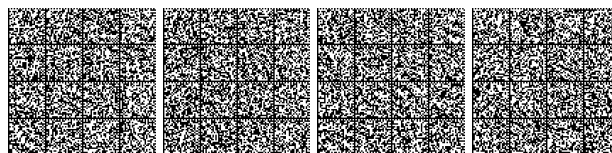
titolare A.I.C.: SERB SA con sede e domicilio fiscale in Avenue Louise 480, 1050 Bruxelles - Belgio;

confezioni:

«2,5 mg soluzione per mucosa orale» 1 siringa orale preriempita in Cop da 2,5 mg/0,25 ml – A.I.C. n. 048808024 (in base 10) 1GKJ2S (in base 32);

«5 mg soluzione per mucosa orale» 1 siringa orale preriempita in Cop da 5 mg/0,5 ml – A.I.C. n. 048808036 (in base 10) 1GKJ34 (in base 32);

«7,5 mg soluzione per mucosa orale» 1 siringa orale preriempita in Cop da 7,5 mg/0,75 ml - A.I.C. n. 048808048 (in base 10) 1GKJ3J (in base 32).

Principio attivo: midazolam maleato.

Produttore responsabile del rilascio dei lotti: MoNo Chem-Pharm Produkte GmbH, Leystraße 129, 1200 Wien, Austria.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Per tutte le confezioni sopracitate è adottata la seguente classificazione ai fini della rimborsabilità: classificazione ai fini della rimborsabilità: apposita sezione della classe di cui all'art. 8, comma 10, lettera *c)* della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, denominata classe C (nn).

Classificazione ai fini della fornitura

Per tutte le confezioni sopracitate è adottata la seguente classificazione ai fini della fornitura.

Classificazione ai fini della fornitura: RRL – medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: pediatra, neurologo, neuropsichiatra infantile.

Stampati

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con etichette e fogli illustrativi conformi al testo allegato alla determina, di cui al presente estratto.

È approvato il riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato alla determina, di cui al presente estratto.

In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Tutela di mercato

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei termini previsti dall'art. 10, commi 2 e 4, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, secondo cui un medicinale generico non può essere immesso in commercio, finché non siano trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, ovvero, finché non siano trascorsi undici anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, se durante i primi otto anni di tale decennio, il titolare dell'A.I.C. abbia ottenuto un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Tutela brevettuale

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Il titolare dell'A.I.C. è altresì responsabile del pieno rispetto di quanto disposto dall'art. 14, comma 2 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, in virtù del quale non sono incluse negli stampati quelle parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento che si riferiscono a indicazioni o a dosaggi ancora coperti da brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale.

Il presente paragrafo e la contenuta prescrizione sono da ritenersi applicabili solo ove si realizzi la descritta fattispecie.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza – PSUR

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale *web* dell'agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a porre in essere le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel Piano di gestione del rischio (RMP).

Validità dell'autorizzazione

L'autorizzazione ha validità fino alla data comune di rinnovo europeo (CRD) 15 dicembre 2026, come indicata nella notifica di fine procedura (EoP) trasmessa dallo stato membro di riferimento (RMS).

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

22A02865

Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di amoxicillina triidrato, «Amoxicillina Mylan Pharma».

Estratto determina AAM/PPA n. 365/2022 del 4 maggio 2022

Sono autorizzate le seguenti variazioni:

aggiornamento del riassunto delle caratteristiche del prodotto e delle corrispondenti sezioni del foglio illustrativo in seguito ad una valutazione dell'azienda sulla sicurezza del medicinale;

modifica della sezione 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per nuovi dati sull'emodialisi in base alla raccomandazione del CMDh; modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo in accordo alla linea guida degli eccipienti;

sono interessati dalle modifiche i seguenti paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e corrispondenti paragrafi del foglio illustrativo: 3, 4.2, 4.4, 4.8, 6.3, 6.5, 8;

adeguamento all'ultima versione del QRD *template*; modifiche editoriali;

per il medicinale AMOXICILLINA MYLAN PHARMA nella seguente confezione autorizzata all'immissione in commercio:

A.I.C. n. 044067027 - «1000 mg compresse dispersibili» 12 compresse in blister PVC/TE/PVDC/AL.

Gli stampati corretti ed approvati solo allegati alla presente determina.

Titolare A.I.C.: Mylan S.p.a., con sede legale e domicilio fiscale in Milano (MI), via Vittor Pisani n. 20, cap 20124, Italia, codice fiscale n. 13179250157.

Procedure europee: NL/H/3340/001-002/II/007 - NL/H/3340/002/IB/009.

Codici pratiche: VC2/2019/334 - C1B/2020/2697.

Stampati

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve apportare le modifiche autorizzate, dalla data di entrata in vigore della presente determina al riassunto delle caratteristiche del prodotto, entro e non oltre sei mesi dalla medesima data al foglio illustrativo.

2. In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni ed integrazioni, il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella Provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera. In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Smaltimento scorte

Sia i lotti già prodotti alla data di pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana della presente determina che i lotti prodotti nel periodo di cui all'art. 2, comma 1, della presente determina, che non riportino le modifiche autorizzate, possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza del medicinale indicata in etichetta.

A decorrere dal termine di trenta giorni dalla data di pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana della presente determina, i farmacisti sono tenuti a consegnare il foglio illustrativo aggiornato agli utenti, che scelgono la modalità di ritiro in formato cartaceo o analogico o mediante l'utilizzo di metodi digitali alternativi. Il titolare A.I.C. rende accessibile al farmacista il foglio illustrativo aggiornato entro il medesimo termine

Decorrenza di efficacia della determina: la presente determina ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

22A02867

MINISTERO DELLA TRANSIZIONE ECOLOGICA

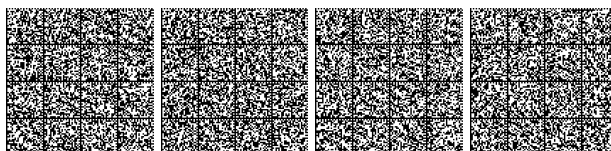
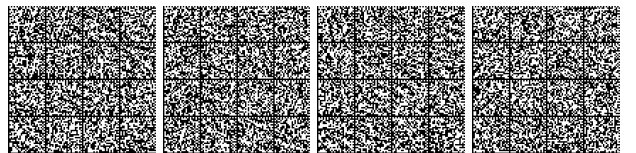
Riesame, con valenza di rinnovo, dell'autorizzazione integrata ambientale rilasciata per l'esercizio dell'installazione della Yara Italia S.p.a., ubicata nel comune di Ferrara.

Si rende noto che, con decreto del Ministro della transizione ecologica n. 175 del 5 maggio 2022, si è provveduto al riesame con valenza di rinnovo dell'autorizzazione integrata ambientale (AIA) rilasciata con decreto del Ministro dell'ambiente e della tutela del territorio e del mare n. 259 dell'11 giugno 2012 per l'esercizio dell'installazione sita in - piazzale privato G. Donegani n. 12 - 44122 nel Comune di Ferrara (FE) della Yara Italia S.p.a, identificata dal codice fiscale 1974300921, con sede legale in - via Benigno Crespi n. 57 - 20159 Milano, (Procedimento ID 88/10478), ai sensi del decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152 e successive modificazioni ed integrazioni.

Copia del provvedimento è messa a disposizione del pubblico per la consultazione presso la Direzione generale valutazioni ambientali del Ministero della transizione ecologica - via C. Colombo n. 44 - Roma, e attraverso il sito *web* del Ministero, agli indirizzi: https://www.mite.gov.it/ e https://va.minambiente.it/it-IT

22A02857

MARGHERITA CARDONA ALBINI, *redattore* DELIA CHIARA, *vice redattore*

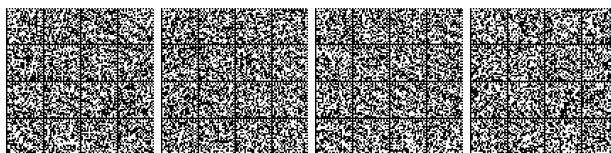
(WI-GU-2022-GU1-112) Roma, 2022 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **— presso il punto vendita dell'Istituto in piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma ☎ 06-8549866**
- **— presso le librerie concessionarie riportate nell'elenco consultabile sui siti www.ipzs.it e www.gazzettaufficiale.it**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A.
Vendita Gazzetta Ufficiale
Via Salaria, 691
00138 Roma
fax: 06-8508-3466
e-mail: informazioni@gazzettaufficiale.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando i dati fiscali (codice fiscale e partita IVA, se titolari) obbligatori secondo il DL 223/2007. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO (salvo conguaglio)
validi a partire dal 1° OTTOBRE 2013

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

		CANONE DI ABBONAMENTO	
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della Serie Generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	*(di cui spese di spedizione € 257,04)**	- annuale	€ **438,00**
	*(di cui spese di spedizione € 128,52)**	- semestrale	€ **239,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della 1ª Serie Speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	*(di cui spese di spedizione € 19,29)**	- annuale	€ **68,00**
	*(di cui spese di spedizione € 9,64)**	- semestrale	€ **43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della 2ª Serie Speciale destinata agli atti della UE:		
	*(di cui spese di spedizione € 41,27)**	- annuale	€ **168,00**
	*(di cui spese di spedizione € 20,63)**	- semestrale	€ **91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della 3ª Serie Speciale destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	*(di cui spese di spedizione € 15,31)**	- annuale	€ **65,00**
	*(di cui spese di spedizione € 7,65)**	- semestrale	€ **40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della 4ª Serie Speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	*(di cui spese di spedizione € 50,02)**	- annuale	€ **167,00**
	*(di cui spese di spedizione € 25,01)**	- semestrale	€ **90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della Serie Generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	*(di cui spese di spedizione € 383,93)**	- annuale	€ **819,00**
	*(di cui spese di spedizione € 191,46)**	- semestrale	€ **431,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A ed F comprende gli indici mensili

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
serie generale	€	1,00
serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
fascicolo serie speciale, concorsi, prezzo unico	€	1,50
supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

PARTE I - 5ª SERIE SPECIALE - CONTRATTI PUBBLICI

*(di cui spese di spedizione € 129,11)**	- annuale	€ **302,47**
*(di cui spese di spedizione € 74,42)**	- semestrale	€ **166,36**

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II

*(di cui spese di spedizione € 40,05)**	- annuale	€ **86,72**
*(di cui spese di spedizione € 20,95)**	- semestrale	€ **55,46**

Prezzi di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione) € 1,01 (€ 0,83 + IVA)

Sulle pubblicazioni della 5ª Serie Speciale e della Parte II viene imposta I.V.A. al 22%.
Si ricorda che, in applicazione della legge 190 del 23 dicembre 2014 articolo 1 comma 629, gli enti dello Stato ivi specificati sono tenuti a versare all'Istituto solo la quota imponibile relativa al canone di abbonamento sottoscritto. Per ulteriori informazioni contattare la casella di posta elettronica abbonamenti@gazzettaufficiale.it.

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo		€ **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni - SCONTO 5%		€ **180,50**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 18,00	

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero, i prezzi di vendita (in abbonamento ed a fascicoli separati) anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale, i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi anche ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli vengono stabilite di volta in volta in base alle copie richieste. Eventuali fascicoli non recapitati potranno essere forniti gratuitamente entro 60 giorni dalla data di pubblicazione del fascicolo. Oltre tale periodo questi potranno essere forniti soltanto a pagamento.

N.B. - La spedizione dei fascicoli inizierà entro 15 giorni dall'attivazione da parte dell'Ufficio Abbonamenti Gazzetta Ufficiale.

RESTANO CONFERMATI GLI SCONTI COMMERCIALI APPLICATI AI SOLI COSTI DI ABBONAMENTO

* tariffe postali di cui alla Legge 27 febbraio 2004, n. 46 (G.U. n. 48/2004) per soggetti iscritti al R.O.C.